

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Juni 2005 (23.06.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/055973 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/00**
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/013552
- (22) Internationales Anmeldedatum:
30. November 2004 (30.11.2004)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
103 58 525.7 13. Dezember 2003 (13.12.2003) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KANIKANTI,
Venkata-Rangarao** [IN/DE]; Quettinger Str. 24a, 51381
Leverkusen (DE). **BACH, Thomas** [DE/DE]; Reifarthstr.
32, 42349 Wuppertal (DE). **ALTREUTHER, Ger-
traut** [DE/DE]; Hedwigstr. 25, 42105 Wuppertal (DE).
TRÄUBEL, Michael [DE/DE]; Turmstr. 11, 50733 Köln
(DE). **HAMANN, Hans-Jürgen** [DE/DE]; Piwipper Str.
19, 41539 Dormagen (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ENDOPARASITICIDAL AGENTS FOR TOPICAL APPLICATION

(54) Bezeichnung: ENDOPARASITIZIDE MITTEL ZUR TOPISCHEN APPLIKATION

(57) Abstract: The invention relates to transdermally applicable agents containing cyclic depsipeptides and/or praziquantel, in addition to the production thereof and to the use thereof for fighting against endoparasites.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft transdermal applizierbare Mittel, enthaltend cyclische Depsipeptide und/oder Praziquantel, sowie ihre Herstellung und Verwendung zur Bekämpfung von Endoparasiten.



WO 2005/055973 A2

Endoparasitizide Mittel zur topischen Applikation

Die vorliegende Erfindung betrifft transdermal applizierbare Mittel, enthaltend cyclische Depsipeptide und/oder Praziquantel, sowie ihre Herstellung und Verwendung zur Bekämpfung von Endoparasiten.

- 5 Der anthelmintische Wirkstoff Praziquantel (US P 4 001 411) wird üblicherweise oral verabreicht, siehe z. B. DE-A-199 41 024, WO 98/03157, US 2002/0081292 A1 und WO 97/25976. Bei topischer Applikation von Endoparasitiziden muß der Wirkstoff durch die Haut in den Blutkreislauf gelangen, um die betreffenden Endoparasiten zu erreichen. Da Praziquantel sich wenig zur transdermalen Applikation eignet, ist bei diesem Wirkstoff die topische transdermale Applikationsform aufgrund der
- 10 zu erwartenden Schwierigkeiten unüblich, insbesondere bei Hunden. Ein Mittel zur dermalen Behandlung von Wurmerkrankungen mit Praziquantel wird in EP-A-267 404 beschrieben. Die Anwendung dieses Mittels ist jedoch auf die Katze beschränkt, bei der wirksame transdermale Applikation in der Regel wesentlich leichter zu erreichen ist als z. B. bei Hunden.

- WO 01/60380 (Phoenix Scientific, Inc.) offenbart parasitizide Formulierungen zur Injektion oder zur
- 15 Pour-on-Anwendung, die ein Pyrrolidon-Lösungsmittel, ein weiteres Lösungsmittel und einen parasitiziden Wirkstoff enthalten können. In der umfangreichen Liste der Wirkstoffe wird unter anderem auch Praziquantel genannt.

EP-A-1 308 163 (Wyeth) offenbart endoparasitizide Mittel in Gelform, die Moxidectin, Praziquantel, Benzylalkohol, Ethanol, kolloidales Siliziumdioxid, ein Tensid und ein Öl enthalten.

- 20 WO 95/23590 (Bomac Laboratories) offenbart ein kompliziertes Verfahren zur Herstellung von anthelmintischen Mitteln zur dermalen Applikation. Die Mittel enthalten einen Träger, einen Emulgator, ein Öl und ein Verdünnungsmittel. Als Wirkstoffe kommen vor allem Benzimidazole in Frage, unter anderem werden jedoch auch makrocyclische Lactone und Praziquantel genannt.

- WO 02/094288 beschreibt ein Arzneimittel für Tiere, das ein Avermectin-Oxim-Derivat, insbesondere Selamectin, in Kombination mit Praziquantel enthält. Es wird auch die topische Applikation vorgeschlagen, entsprechende Formulierungen enthalten einen Di(C₂₋₄-glykol)mono(C₁₋₄-alkyl)ether
- 25 und ein optionales hautverträgliches Lösungsmittel.

Ein cyclisches Depsipeptid PF1022 und seine Wirkung gegen Endoparasiten ist bekannt aus EP-A 382 173.

- 30 Weitere cyclische Depsipeptide und ihre endoparasitizide Wirkung sind Gegenstand der deutschen Patentanmeldungen EP-A 626 376; EP-A 626 375; EP-A 644 883.

Endoparasitizide Mittel enthaltend Praziquantel oder Epsiprantel und cyclische Depsipeptide sind in EP 662 326 beschrieben.

Gegenstand der WO 96/38165 sind endoparasitizide Mittel enthaltend Avermectine, Ivermectine, Milbemycine in Kombination mit cyclischen Depsipeptiden sowie gegebenenfalls Praziquantel oder Epsiprantel.

Transdermal applizierbare Mittel enthaltend cyclische Depsipeptide zur Bekämpfung von Endoparasiten sind in WO 01/62268 beschrieben.

Sogenannte Permeations- oder Penetrationsenhancer, welche die transdermale Applikation von Arzneimitteln verbessern, sind im Prinzip im Stand der Technik bekannt, siehe z. B. Sinha et al. in *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26(11), 1131-1140 (2000); Clarys et al. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 46 (1998), 279-283 und im Kapitel 6 von Dermatopharmazie (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2001).

Die Wirkungshöhe und/oder Wirkungsdauer der vorbekannten Mittel ist jedoch, insbesondere bei bestimmten Wirtstieren, gegen bestimmte Organismen und/oder bei niedrigen Anwendungskonzentrationen, nicht in allen Anwendungsgebieten völlig zufriedenstellend.

Wegen der vielfältigen Anforderungen an moderne Arzneimittel, beispielsweise was Wirkhöhe (z. B. Plasmakonzentration des Wirkstoffs), Wirkdauer, Wirkspektrum, Anwendungsspektrum, Toxizität, Kombination von Wirkstoffen, Kombination mit Formulierungshilfsmitteln und wegen des möglichen Auftretens von Resistenzen kann die Entwicklung neuer Arzneimittel nie als abgeschlossen betrachtet werden, und es besteht beständig ein hoher Bedarf an neuen Mitteln, die zumindest in Teilaspekten Vorteile gegenüber den bekannten Mitteln bringen.

Um dem Tierhalter eine möglichst einfache Applikation endoparasitizider Wirkstoffe zu ermöglichen, ist es wünschenswert ein transdermal applizierbares Mittel zu Verfügung zu stellen

Wie aus der Literatur bekannt ist, sind Moleküle mit Molekulargewichten >1000 u äußerst schlecht bei topischer Applikation durch die Haut zu penetrieren. Besonders schlecht penetrieren Peptide oder Proteine mit größeren Molekulargewichten (Cevc et al, *Advanced Drug Delivery Reviews* 18 (1996) 349-378; Bauer et al. *Pharmazeutische Technologie*, 1993, S. 364, Thieme Verlag; Gurny et al. *Dermal and Transdermal Drug Delivery*, 1993, S. 131, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft). Die Penetration ist jedoch bei endoparasitiziden Wirkstoffen Voraussetzung, da sie gegen Endoparasiten z. B. im Magen-Darm-Trakt zur Wirkung kommen sollen.

Obwohl im Stand der Technik vereinzelt vorgeschlagen wurde, Praziquantel bzw. cyclische Depsipeptide topisch zu applizieren, ist es dem Fachmann bekannt, dass diese Wirkstoffe hierfür sehr wenig geeignet sind und die bekannten Formulierungen daher nicht völlig befriedigend sind, insbesondere beispielsweise bei den sogenannten dosistreibenden Würmern wie dem Peitschenwurm

5 *Trichuris vulpis* und/oder dem Bandwurm *Taenia canis*.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher ein topisch applizierbares endoparasitizides Mittel bereitzustellen, das folgende Eigenschaften aufweist:

- Gute transdermale Wirkung bei verschiedenen Wirtstieren, insbesondere Hunden, auch bei dosistreibenden Würmern (z. B. *Trichuris vulpis*, *Taenia canis*)
- 10 • Gute Hautverträglichkeit
- Langzeitstabilität
- Anwenderfreundlichkeit

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind:

Mittel enthaltend:

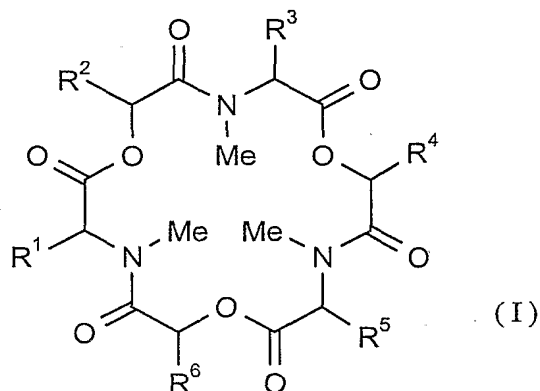
- 15 • als Wirkstoff ein cyclisches Depsipeptid und/oder Praziquantel
- ein Pyrrolidon-Lösungsmittel
- einen Terpen-Penetrationsenhancer und/oder eine als Penetrationsenhancer wirkende aliphatische Fettsäure und/oder einen als Penetrationsenhancer wirkenden aliphatischen Fettalkohol.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner die Herstellung der vorstehend genannten Mittel

20 sowie ihre Verwendung zur Bekämpfung von Endoparasiten.

Depsipeptide sind den Peptiden ähnlich und unterscheiden sich von diesen darin, daß ein oder mehrere α -Aminosäurebausteine durch α -Hydroxycarbonsäurebausteine ersetzt sind. Bevorzugte cyclische Depsipeptide sind solche mit 18 bis 24 Ringatomen, insbesondere mit 24 Ringatomen.

Zu den Depsipeptiden mit 18 Ringatomen zählen Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



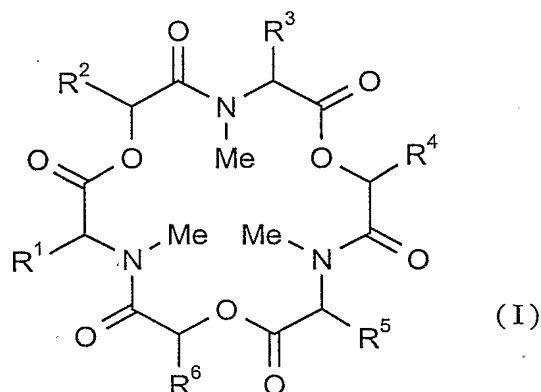
in welcher

R¹, R³ und R⁵ unabhängig voneinander für Wasserstoff geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Arylalkoxy-carbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylamino-alkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyl-oxy-carbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxy-carbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cyclo-alkyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl, wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl und Alkoxy, stehen,

R², R⁴ und R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Arylalkoxy-carbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Alkoxy-carbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl gegebenfalls substituiertes Aryl oder Arylalkyl wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,

sowie deren optische Isomere und Racemate.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),



in welcher

R¹, R³ und R⁵ unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₈-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C₁-C₄-Alkanoyloxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxyethyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl-C₁-C₄-alkyloxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxy-ethyl, Mercapto-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Mercaptomethyl, C₁-C₄-Alkylthio-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methylthioethyl, C₁-C₄-Alkylsulfinyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methylsulfinylethyl, C₁-C₄-Alkylsulfonyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methylsulfonylethyl, Carboxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Carboxymethyl, Carboxyethyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl, C₁-C₄-Arylalkoxycarbonyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Benzyl-oxycarbonylmethyl, Carbamoyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Carbamoylmethyl, Carbamoyl-ethyl, Amino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Aminopropyl, Aminobutyl, C₁-C₄-Alkylamino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl, C₁-C₄-Dialkylamino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, Guanido-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Guanidopropyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonylamino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere tert.-Butoxycarbonylaminopropyl, tert.-Butoxycarbonylaminobutyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-(Fmoc)amino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere 9-Fluorenyl-methoxycarbonyl(Fmoc)aminopropyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminobutyl, C₂-C₈-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptyl-methyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, insbesondere Fluor, Chlor Brom oder Iod, Hydroxy, C₁-C₄- Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Ethoxy, C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Methyl, substituiert sein kann,

R^2 , R^4 und R^6 unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_8 -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 5 C_1 - C_4 -Alkanoyloxy- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxyethyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl- C_1 - C_4 -alkyloxy- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxy-ethyl, Mercapto- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Mercaptomethyl, C_1 - C_4 -Alkylthio- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Methylthioethyl, C_1 - C_4 -Alkylsulfinyl- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Methylsulfinylethyl, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Methylsulfonylethyl, Carboxy- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Carboxymethyl, 10 Carboxyethyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl, C_1 - C_4 -Arylalkoxycarbonyl- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Benzyloxy-carbonylmethyl, Carbamoyl- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl, Amino- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Aminopropyl, Aminobutyl, C_1 - C_4 -Alkylamino- C_1 - C_6 -alkyl, 15 insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl, C_1 - C_4 -Dialkylamino- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl, Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls 20 durch Reste aus der Reihe Halogen, insbesondere Fluor, Chlor Brom oder Iod, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Ethoxy, C_1 - C_4 -Alkyl, insbesondere Methyl, substituiert sein kann, sowie deren optische Isomere und Racemate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

25 in welcher

R^1 , R^3 und R^5 unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_8 -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C_1 - C_4 -Alkanoyloxy- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxyethyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere 30 Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl- C_1 - C_4 -alkyloxy- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxyethyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonylamino- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere tert.-Butoxycarbonylaminopropyl, tert.-Butoxycarbonylaminobutyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclo-

heptyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene der oben angegebenen Reste substituiert sein kann,

- 5 R², R⁴ und R⁶ unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₈-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, Aryl-C₁-C₄-alkyloxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxyethyl, Carboxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Carboxymethyl, Carboxyethyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonyl-ethyl, C₁-C₄-Aryl-alkoxycarbonyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Benzyloxycarbonylmethyl, C₁-C₄-Alkylamino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl, C₁-C₄-Dialkylamino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, C₂-C₈-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene der oben angegebenen Reste substituiert sein kann,
- 10 15 20 sowie deren optische Isomere und Racemate.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

- R¹, R³ und R⁵ unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₈-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl C₂-C₈-Alkenyl, insbesondere Allyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Cyclohexylmethyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Phenylmethyl,
- 25

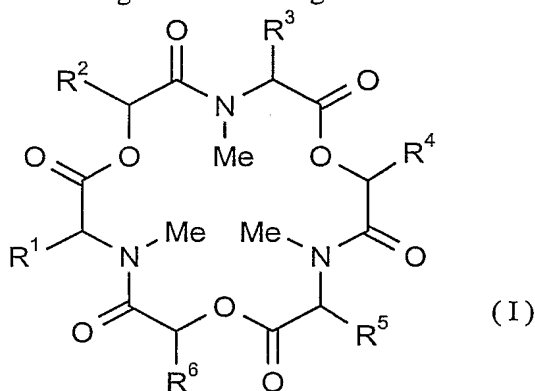
- R², R⁴ und R⁶ unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₈-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, C₂-C₈-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Cyclohexylmethyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls
- 30

durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene der oben angegebenen Reste substituiert sein kann,

sowie deren optische Isomere und Racemate.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung können alle Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die in optisch aktiven, stereoisomeren Formen oder als racemische Gemische vorliegen können, verwendet werden. Vorzugsweise werden jedoch die optisch aktiven, stereoisomeren Formen der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erfindungsgemäß verwendet.

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (I) genannt, in welcher die Reste R¹ bis R⁶ die folgende Bedeutung haben:

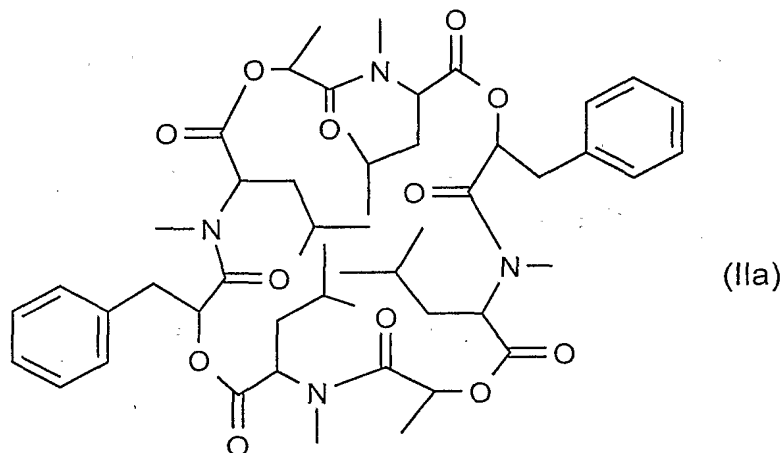


R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
-CHMeCH ₂ Me	-Cyclohexyl	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-Cyclohexyl	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Cyclohexyl
-CHMeCH ₂ Me	-CH ₂ -Phe	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-CH ₂ -Phe	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-CH ₂ -Phe
-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ -Me
-CHMe ₂	-CH ₂ -Phe	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CH ₂ -Phe	-CHMe ₂	-CH ₂ -Phe	-CHMe ₂	-CHMeCH ₂ Me	-CHMe ₂
-CH ₂ CHMe ₂	-CH ₂ -Phe	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-CH ₂ -Phe
-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CHMe ₂	-Me	-CHMe ₂	-Me	-CHMe ₂	-Me
-CH ₂ -Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₂ -Me	-Me	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me
-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me	-(CH ₂)-CH=CH ₂	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-CH ₂ -Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₂ -Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ -Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CH ₂ Me	-Me

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me
-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me
-CH ₂ CHMe ₂	-Cyclohexyl	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-Cyclohexyl
-CH ₂ CHMe ₂	-Cyclohexyl	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-CHMe ₂	-CHMeCH ₂ Me	-CHMe ₂	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CH ₂ -Phe	-Me	-CH ₂ -Phe	-Me	-CH ₂ -Phe	-Me
-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me
-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe	-Me	-CHMe ₂	-Me
-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-Me
-CH ₂ -Me	-CHMe ₂	-CH ₂ Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me
-CH ₂ -Me	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CH ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₂ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₂ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₂ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me
-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me
-CH ₂ -CH=CH ₂	-CHMe ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me
-CH ₂ -CH=CH ₂	-CHMe ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CHMe ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me
-Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me
-Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me

Me = Methyl; Phe = Phenyl

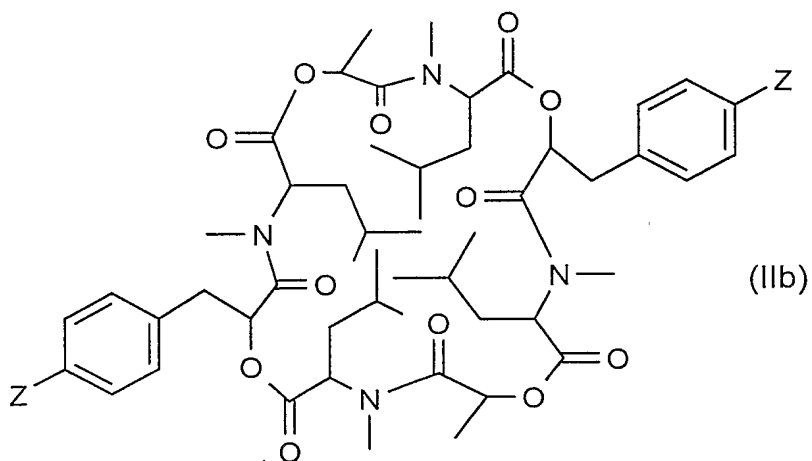
Weiterhin sei als Depsipeptid die aus EP-OS 382 173 bekannte Verbindung PF 1022 der folgenden Formel (IIa) genannt:



5

Außerdem seien als Depsipeptide die aus der PCT-Anmeldung WO 93/19053 bekannten Verbindungen genannt.

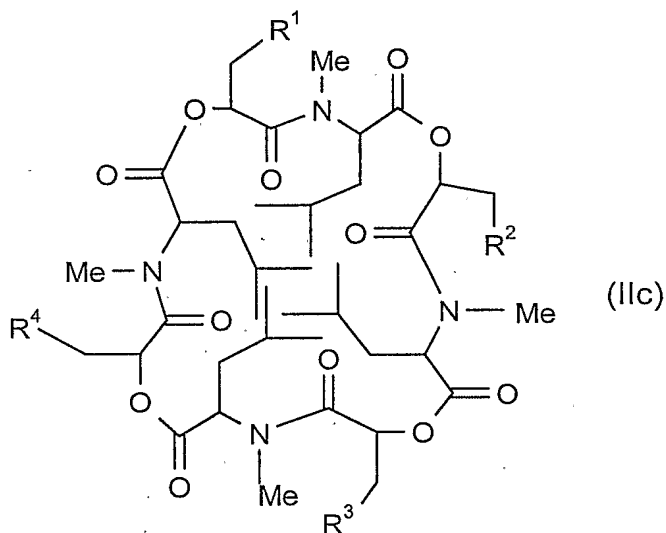
Insbesondere seien aus WO 93/19053 die Verbindungen der folgenden Formel (IIb) genannt:



in welcher

Z für N-Morpholinyl, Amino, Mono- oder Dimethylamino steht.

Außerdem seien Verbindungen der folgenden Formel (IIc) genannt:



5

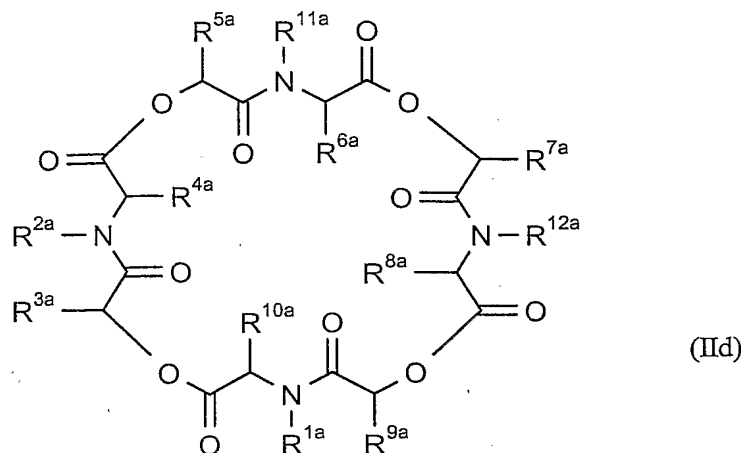
in welcher

R^1, R^2, R^3, R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl oder Aryl, insbesondere Phenyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, C_1 - C_{10} -Alkoxy oder Halogen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind bekannt und können nach den in EP-A-382 173, DE-A 4 317 432, DE-A 4 317 457, DE-A 4 317 458, EP-A-634 408, EP-A-718 293, EP-A-872 481, EP-A-685 469, EP-A-626 375, EP-A-664 297, EP-A-669 343, EP-A-787 141, EP-A-865 498, EP-A-903 347 beschriebenen Verfahren erhalten werden.

10

Zu den cyclischen Depsipeptiden mit 24 Ringatomen zählen auch Verbindungen der allgemeinen Formel (IIId)



in welcher

- 5 R^{1a} , R^{2a} , R^{11a} und R^{12a} unabhängig voneinander für C_{1-8} -Alkyl, C_{1-8} -Halogenalkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl stehen,

R^{3a} , R^{5a} , R^{7a} , R^{9a} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes C_{1-8} -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, C_{1-4} -

Alkoxy, Carboxy, $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{(-COH)} \end{smallmatrix}$, Carboxamid, $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{(-O-C-NH}_2\text{)} \end{smallmatrix}$, Imidazolyl, Indolyl,

- 10 Guanidino, -SH oder C_{1-4} -Alkylthio substituiert sein kann und ferner für Aryl oder Aralkyl die durch Halogen, Hydroxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy substituiert sein können, steht,

- R^{4a} , R^{6a} , R^{8a} , R^{10a} unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges C_{1-5} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, die gegebenenfalls durch Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy, Carboxy, Carboxamid, Imidazolyl, Indolyl, Guanidino, SH oder C_{1-4} -Alkylthio substituiert sein können, sowie für
- 15 Aryl oder Aralkyl die durch Halogen, Hydroxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy substituiert sein können, stehen

sowie deren optische Isomere und Racemate.

Bevorzugt werden Verbindungen der Formel (IIId) eingesetzt, in welcher

- R^{1a} , R^{2a} , R^{11a} und R^{12a} unabhängig voneinander für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-, s-, t-Butyl
- 20 oder Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, C_{1-4} -Alkyl, OH, C_{1-4} -Alkoxy,

sowie für Benzyl oder Phenylethyl stehen, die gegebenenfalls durch die bei Phenyl angegebenen Reste substituiert sein können;

R^{3a} bis R^{10a} die oben angegebene Bedeutung haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (IId), in welcher

5 R^{1a}, R^{2a}, R^{11a} und R^{12a} unabhängig voneinander für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder n-, s-, t-Butyl stehen,

R^{3a}, R^{5a}, R^{7a}, R^{9a} für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₈-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, n-, s-, t-Butyl, die gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, Imidazolyl, Indolyl oder C₁₋₄-Alkylthio, insbesondere Methylthio, Ethylthio substituiert sein können, ferner für Phenyl, Benzyl oder Phenethyl stehen, die gegebenenfalls durch Halogen insbesondere Chlor substituiert sein können.

10 R^{4a}, R^{6a}, R^{8a}, R^{10a} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, Vinyl, Cyclohexyl, die gegebenenfalls durch Methoxy, Ethoxy, Imidazolyl, Indolyl, Methylthio, Ethylthio substituiert sein können, sowie für Isopropyl, s-Butyl ferner für gegebenenfalls halogensubstituiertes Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl stehen.

Die Verbindungen der Formel (IId) können ebenfalls nach den in EP-A-382 173, DE-A 4 317 432, DE-A 4 317 457, DE-A 4 317 458, EP-A-634 408, EP-A-718 293, EP-A-872 481, EP-A-685 469, EP-A-626 375, EP-A-664 297, EP-A-669 343, EP-A-787 141, EP-A-865 498, EP-A-903 347 beschriebenen Verfahren erhalten werden.

20 Erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugte Depsipeptide sind PF 1022 A (siehe Formel (IIa) und Emodepside (PF 1022-221, Verbindung der Formel (IIb) worin beide Reste Z für den Morpholinylrest stehen). Der INN Emodepside steht für die Verbindung mit dem systematischen Namen: Cyclo[(R)-lactoyl-N-methyl-L-leucyl-(R)-3-(p-morpholinophenyl)lactoyl-N-methyl-L-leucyl-(R)-lactoyl-N-methyl-L-leucyl-(R)-3-(p-morpholinophenyl)lactoyl-N-methyl-L-leucyl.

25 Praziquantel ist als Wirkstoff gegen Endoparasiten lange bekannt (vgl. z. B. US 4 001 411), entsprechende Produkte sind z. B. unter der Bezeichnung Droncit® im Handel erhältlich.

Die erfindungsgemäßen Mittel können entweder ein oder mehrere der vorstehend genannten cyclischen Depsipeptide oder Praziquantel als Wirkstoff enthalten. Bevorzugt ist jedoch die Kombination, d.h. ein Mittel, das sowohl ein cyclisches Depsipeptid als auch Praziquantel enthält, 30 und zwar insbesondere Emodepside und Praziquantel.

Die besonderen Vorteile der erfindungsgemäßen Mittel sind zu einem erheblichen Teil auf die hierfür speziell ausgewählten Penetrationsenhancer zurückzuführen. Penetrationsenhancer sind Verbindungen, welche die topische transdermale Applikation pharmazeutischer Wirkstoffe verbessern. In der Literatur sind zahlreiche verschiedene Verbindungen und Verbindungsklassen als Penetrationsenhancer beschrieben. Es zeigt sich jedoch, dass diese in Abhängigkeit von den eingesetzten Wirkstoffen und sonstigen Hilfsstoffen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen führen. Zum Teil ist der Transport durch die Haut nicht ausreichend oder es gibt Probleme mit der Hautverträglichkeit.

Bei den Versuchen mit Praziquantel und/oder den cyclischen Depsipeptiden zeigte sich, dass mit zahlreichen in der Literatur beschriebenen Penetrationsenhancern keine für die praktische Anwendung geeigneten Ergebnisse erzielt werden können, wohingegen die erfindungsgemäßen Mittel, vor allem wegen der speziell ausgewählten Penetrationsenhancer, ausgezeichnete Ergebnisse liefern.

Terpen-Penetrationsenhancer sind beschrieben in Kapitel 6 von „Dermatopharmazie“ (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2001), worauf hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird. Typische Gruppen von Terpen-Penetrationsenhancern sind die Terpen-Kohlenwasserstoffe, wie z. B. Limonen, α -Pinen oder β -Caren; Terpenalkohole, wie z. B. α -Terpineol, Terpinen-4-ol oder Carveol; Terpen-Ketone, wie z. B. Carvon, Pulegon, Piperiton oder Menthon und die Terpen-Oxide, wie z. B. Limonenoxid, α -Pinenoxid, 1,8-Cineol und die verwandten Verbindungen Cyclohexenoxid oder Cyclopentenoxid. Von diesen bevorzugt sind die Terpenkohlenwasserstoffe, insbesondere Limonen. Die verwendbaren Terpen-Penetrationsenhancer haben in der Regel ein Grundgerüst mit 10 Kohlenstoffatomen.

Der Terpen-Penetrationsenhancer wird üblicherweise in Mengen bis 25 Gew.-% eingesetzt, bevorzugt 2 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt 5 bis 15 Gew.-%.

Weiterhin kommen als Penetrationsenhancer auch aliphatische Fettsäuren in Frage, diese sind z. B. beschrieben in Kapitel 6 von „Dermatopharmazie“ (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2001), worauf hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird. Üblicherweise haben diese 5 bis 18 Kohlenstoffatome. Weiterhin sind insbesondere flüssige Fettsäuren vorteilhaft, beispielsweise solche mit ein oder zwei Doppelbindungen. Als gesättigte Fettsäuren seien beispielsweise genannt Valerian-, Capron-, Capryl-, Caprin-, Laurin-, Myristin-, Stearin-, Pelargon-, Isovalerian-, Neopentan-, Neoheptan-, Neononan-, Neodecan und Isostearinsäure. Als ungesättigte Fettsäuren seien genannt Ölsäure, Linolsäure und Linolensäure. Besonders bevorzugt sind Linolsäure und insbesondere Ölsäure.

Neben den aliphatischen Fettsäuren kommen als Penetrationsenhancer für die erfindungsgemäßen Mittel aliphatische Fettalkohole in Frage, auch diese sind z. B. beschrieben in Kapitel 6 von „Dermatopharmazie“ (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2001), worauf hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird. Geeignete aliphatische Fettalkohole haben vorzugsweise 8 bis 18 Kohlenstoffatome. Als Beispiele seien Capryl-, Decyl-, Lauryl-, 2-Lauryl-, Myristyl-, Cetyl-, Stearyl-, Isostearyl-, Oleoyl-, Linolyl- und Linolenylalkohol genannt. Besonders bevorzugt ist Isostearylalkohol.

Die aliphatischen Fettsäuren und die aliphatischen Fettalkohole werden üblicherweise in Mengen von bis zu 25 Gew.-% eingesetzt, bevorzugt 1 bis 20 %, besonders bevorzugt 2 bis 15 %.

- 10 Es ist möglich als Penetrationsenhancer in den erfindungsgemäßen Mitteln einen Terpen-Penetrationsenhancer oder eine als Penetrationsenhancer wirkende aliphatische Fettsäure oder einen als Penetrationsenhancer wirkenden aliphatischen Fettalkohol einzusetzen. Es können auch Kombinationen dieser Penetrationsenhancer-Typen verwendet werden.

- 15 Bevorzugt ist der kombinierte Einsatz eines Terpen-Penetrationsenhancers mit einer aliphatischen Fettsäure oder einem aliphatischen Fettalkohol, wobei eine überraschende synergistische Wirkungssteigerung auftritt. Ganz besonders bevorzugt ist die Kombination von Limonen und Ölsäure.

Soweit nicht anders angegeben handelt es sich bei den Prozent-Angaben zur Menge der einzelnen Bestandteile der erfindungsgemäßen Mittel um Gewichtsprozent bezogen auf das Gesamtgewicht des fertigen Mittels.

- 20 Die Wirkstoffe sollten in den erfindungsgemäßen Mitteln in relativ hohen Konzentrationen vorliegen, um einerseits die transdermale Wirkung zu verbessern – z. B. bei dosistreibenden Würmern wie *Trichuris vulpis* – und um andererseits das zu applizierende Volumen klein zu halten. Allerdings besteht bei solchen hoch konzentrierten Mitteln bei topischer Applikation (z. B. spot-on) die Gefahr, dass der Wirkstoff auf dem Fell oder der Haut kristallisiert, was generell unerwünscht ist und in der Regel die Hautpenetration verschlechtert. Überraschenderweise wurde gefunden, dass der Zusatz aliphatischer Fettsäuren die Kristallisation der Wirkstoffe verhindert und die Formulierung daher über einen längeren Zeitraum für die transdermale Absorption zur Verfügung steht.
- 25

- Die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich bei günstiger Warmblüttoxizität zur Bekämpfung von pathogenen Endoparasiten die bei Menschen und in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten wirksam. Durch die Bekämpfung der pathogenen Endoparasiten sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungs-
- 30

minderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so dass durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist. Zu den pathogenen Endoparasiten zählen Cestoden, Trematoden, Nematoden, Acantocephalen:

- 5 Mit Praziquantel lassen sich vor allem folgende Endoparasiten bekämpfen:

Aus der Ordnung der Pseudophyllidea z.B.: Diphylobothrium spp., Spirometra spp., Schistocephalus spp., Ligula spp., Bothridium spp., Diphlogonoporus spp..

- 10 Aus der Ordnung der Cyclophyllidea z.B.: Mesocestoides spp., Anoplocephala spp., Paranoplocephala spp., Moniezia spp., Thysanosomus spp., Thysaniezia spp., Avitellina spp., Stilesia spp., Cittotaenia spp., Andrya spp., Bertiella spp., Taenia spp., Echinococcus spp., Hydatigera spp., Davainea spp., Raillietina spp., Hymenolepis spp., Echinolepis spp., Echinocotyle spp., Diorchis spp., Dipylidium spp., Joyeuxiella spp., Diplopylidium spp..

Aus der Unterklasse der Monogenea z.B.: Gyrodactylus spp., Dactylogyrus spp., Polystoma spp..

- 15 Aus der Unterklasse der Digenea z.B.: Diplostomum spp., Posthodiplostomum spp., Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia spp., Austroilharzia spp., Gigantobilharzia spp., Leucochloridium spp., Brachylaima spp., Echinostoma spp., Echinoparyphium spp., Echinochasmus spp., Hypoderaeum spp., Fasciola spp., Fasciolides spp., Fasciolopsis spp., Cyclocoelum spp., Typhlocoelum spp., Paramphistomum spp., Calicophoron spp., Cotylophoron spp., Gigantocotyle spp., Fischoederius spp., Gastrothylacus spp., Notocotylus spp., Catatropis spp., Plagiorchis spp.,
20 Prosthogonimus spp., Dicrocoelium spp., Eurytrema spp., Troglotrema spp., Paragonimus spp., Collyriclum spp., Nanophyetus spp., Opisthorchis spp., Clonorchis spp., Metorchis spp., Heterophyes spp., Metagonimus spp..

Mit cyclischen Depsipeptiden lassen sich vor allem folgende Endoparasiten bekämpfen:

- 25 Aus der Ordnung der Enoplida z.B.: Trichuris spp., Capillaria spp., Trichomosoides spp., Trichinella spp..

Aus der Ordnung der Rhabditia z.B.: Micronema spp., Strongyloides spp..

- Aus der Ordnung der Strongylida z.B.: Strongylus spp., Triodontophorus spp., Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyaloccephalus spp., Cyndropharynx spp., Poterostomum spp., Cyclocercus spp., Cylicostephanus spp., Oesophagostomum spp., Chabertia spp., Stephanurus spp., Ancylostoma
30 spp., Uncinaria spp., Bunostomum spp.,

Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostoma spp., Metastrongylus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., protostrongylus spp., Neostongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumostongylus spp., Spicocaulus spp., Elaphostongylus spp. Parelaphostongylus spp., Crenosoma spp., Paracrenosoma spp., Angiostrongylus spp., Aelurostrongylus spp., Filaroides spp., Parafilaroides spp.,
 5 Trichostrongylus spp., Haemonchus spp., Ostertagia spp., Marshallagia spp., Cooperia spp., Nematodirus spp., Hyostongylus spp., Obeliscoides spp., Amidostomum spp., Ollulanus spp.

Aus der Ordnung der Oxyurida z.B.: Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp., Syphacia spp., Aspiculuris spp., Heterakis spp.

Aus der Ordnung der Ascaridia z.B.: Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp., Parascaris spp.,
 10 Anisakis spp., Ascaridia spp.

Aus der Ordnung der Spirurida z.B.: Gnathostoma spp., Physaloptera spp., Thelazia spp., Gongylonema spp., Habronema spp., Parabronema spp., Draschia spp., Dracunculus spp.

Aus der Ordnung der Filariida z.B.: Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp., Loa spp., Dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp., Wuchereria spp., Onchocerca spp.

15 Aus der Ordnung der Gigantorhynchida z.B.: Filicollis spp., Moniliformis spp., Macracanthorhynchus spp., Prosthenoorchis spp.

Bei Einsatz geeigneter Wirkstoffkombinationen kann man das gesamte Spektrum an oben aufgeführten Endoparasiten abdecken.

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen,
 20 Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztier wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Strauße.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

25 Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen. Ganz besonders bevorzugt ist die Anwendung am Hund.

Pyrrolidon-Lösungsmittel sind pharmazeutisch verträgliche Lösungsmittel, die sich vom Pyrrolidon ableiten. Vorzugsweise handelt es sich um ein Pyrrolidon, das ein oder mehrere Alkylsubstituenten mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen tragen kann. Besonders bevorzugt ist das Pyrrolidon-Lösungsmittel

- ein 2-Pyrrolidon, das gegebenenfalls am Ringstickstoff einen Alkylsubstituenten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und gegebenenfalls an einer weiteren Ringposition einen weiteren Alkylsubstituenten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen trägt. Beispiele sind 1,5-Diethyl-2-pyrrolidon, N-Ethyl-2-pyrrolidon. Insbesondere bevorzugt sind 2-Pyrrolidone, die gegebenenfalls nur einen
- 5 Alkylsubstituenten am Stickstoff tragen, beispielsweise 2-Pyrrolidon und insbesondere N-Methylpyrrolidon.

Die erfindungsgemäßen Mittel enthalten das Pyrrolidon-Lösungsmittel oder Gemische davon üblicherweise in Mengen von 99 Gew.-% bis 20 Gew.-%, bevorzugt 96 Gew.-% bis 35 Gew.-%, besonders bevorzugt 90 Gew.-% bis 65 Gew.-% .

- 10 Insbesondere bei Mitteln, die cyclische Depsipeptide enthalten ist der Einsatz eines üblichen Antioxidans wie z. B. BHA, BHT oder Propylgallat vorteilhaft.

- Die erfindungsgemäßen Mittel können zusätzlich Synergisten oder weitere Wirkstoffe, z.B. solche die gegen pathogene Endoparasiten wirken, enthalten. Solche Wirkstoffe sind z.B. L-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenyl-imidazothiazol, Benzimidazolcarbamate wie Febantel, ferner Pyrantel,
- 15 Epsiprantel oder makrocyclische Lactone wie z. B. Avermectin, Ivermectin oder Selamectin.

Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten die Wirkstoffe im Allgemeinen in Konzentrationen von jeweils 0,01 - 25 Gew.-%, bevorzugt von 0,1-20 Gewichtsprozent.

Die cyclischen Depsipeptide werden üblicherweise in Mengen von 0,1 bis 8 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 6 Gew.-% eingesetzt.

- 20 Praziquantel wird üblicherweise in Mengen von 1 bis 25 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 15 Gew.-%, besonders bevorzugt 6 bis 14 Gew.-% eingesetzt.

Die Mittel werden durch Mischen der Komponenten in den entsprechenden Mengen in geeigneten Geräten hergestellt. Vorzugsweise geht man dabei so vor, dass man die flüssigen Komponenten mischt und dann die festen Komponenten zugibt und eine homogene Lösung herstellt.

- 25 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen Mengen der erfindungsgemäßen Mischung von etwa 1 bis etwa 100 mg Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bevorzugt sind 1 bis 10 mg Wirkstoff je kg Körpergewicht.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung ohne sie einzuschränken.

Beispiele

Zur Herstellung der folgenden Formulierungen wurden zunächst die flüssigen Bestandteile gemischt und dann unter Rühren die festen Bestandteile darin gelöst. Alle Prozentangaben sind Gewichtsprozent bezogen auf das Gesamtgewicht der fertigen Formulierung.

5 Beispiel 1

4 %	PF 1022
8 %	Praziquantel
79,1 %	N-Methylpyrrolidon
4,4 %	Limonen
10 4,4 %	Ölsäure
0,1 %	BHA

Beispiel 2

4 %	Emodepside
8 %	Praziquantel
15 79,1 %	N-Methylpyrrolidon
4,4 %	Limonen
4,4 %	Ölsäure
0,1 %	BHA

Beispiel 3

20 7 %	Emodepside
14 %	Praziquantel
68,9 %	N-Methylpyrrolidon
5 %	Limonen
5 %	Ölsäure
25 0,1 %	BHA

Beispiel 4

	4 %	Emodepside
	8 %	Praziquantel
	72,9 %	N-Methylpyrrolidon
5	5 %	Limonen
	5 %	Ölsäure
	5 %	Isostearylalkohol
	0,1 %	BHA

Beispiel 5

10	4 %	Emodepside
	8 %	Praziquantel
	67,9 %	N-Methylpyrrolidon
	5 %	Limonen
	5 %	Ölsäure
15	10 %	Isostearylalkohol
	0,1 %	BHA

Beispiel 6

	4 %	Emodepside
	8 %	Praziquantel
20	77,9 %	N-Methylpyrrolidon
	10 %	Isostearylalkohol
	0,1 %	BHA

Beispiel 7

	4 %	Emodepside
25	8 %	Praziquantel
	67,9 %	N-Methylpyrrolidon
	20 %	Isostearylalkohol
	0,1 %	BHA

Beispiel 8

8 %	Praziquantel
87 %	N-Methylpyrrolidon
5 %	Ölsäure

5 Beispiel 9

4 %	Emodepside
8 %	Praziquantel
70,9 %	N-Methylpyrrolidon
5 %	Limonen
10 4,4 %	Ölsäure
6,5 %	Isostearylalkohol
1,5 %	Caprylsäure
0,1 %	BHA

Beispiel 10

15 8 %	Praziquantel
87 %	N-Methylpyrrolidon
5 %	Limonen

Beispiel 11

8 %	Praziquantel
20 83 %	N-Methylpyrrolidon
4 %	Limonen
4 %	Ölsäure

Beispiel 12

4 %	Emodepside
25 8 %	Praziquantel
72,9 %	N-Methylpyrrolidon
15 %	Limonen
0,1 %	BHA

Beispiel 13

8 %	Praziquantel
77 %	N-Methylpyrrolidon
15 %	Limonen

5 **Beispiel 14**

8 %	Praziquantel
72 %	N-Methylpyrrolidon
20 %	Limonen

Beispiel 15

10	4 %	Emodepside
	8 %	Praziquantel
	67,9 %	N-Methylpyrrolidon
	20 %	Limonen
	0,1 %	BHA

15 **Beispiel 16**

	8 %	Praziquantel
	78 %	N-Methylpyrrolidon
	4,4 %	Limonen
	4,4 %	Ölsäure
20	5 %	Isostearylalkohol

Beispiel 17

	4 %	Emodepside
	8 %	Praziquantel
	72,9 %	N-Methylpyrrolidon
25	5 %	Limonen
	5 %	Linolsäure
	5 %	Isostearylalkohol
	0,1 %	BHA

Beispiel 18.

	6 %	Emodepside
	12 %	Praziquantel
	71,9 %	N-Methylpyrrolidon
5	5 %	Limonen
	5 %	Ölsäure
	0,1 %	BHA

Biologisches Beispiel

- 10 Die Lösungen aus Beispiel 2 oder 3 wurden auf das Rückenfell der mit Parasiten infizierten Tiere gegeben. Details können der folgenden Tabelle entnommen werden:

Formu- lierung	Tier	Parasit	Anzahl behandelter Tiere	Dosis (pro kg Körpergewicht)	Wirkung gegen Nematoden/ Cestoden
Bsp. 2	Hunde	<i>Ancylostoma caninum</i>	6	12 mg Emodepsid 24 mg Praziquantel	100 %
		<i>U. stenocephala</i>	6		100 %
		<i>T. vulpis</i>	6		90 %
		<i>T. canis</i>	6		100 %
		<i>Taenia sp.</i>	6		100 %
Bsp. 3	Hunde	<i>D. caninum</i>	6	24 mg Praziquantel	98 %
		<i>T. vulpis</i>	6	12 mg Emodepsid	100 %

Patentansprüche

1. Mittel enthaltend:
 - als Wirkstoff ein cyclisches Depsipeptid und/oder Praziquantel
 - ein Pyrrolidon-Lösungsmittel
 - einen Terpen-Penetrationsenhancer und/oder eine als Penetrationsenhancer wirkende aliphatische Fettsäure und/oder einen als Penetrationsenhancer wirkenden aliphatischen Fettalkohol.
2. Mittel gemäß Anspruch 1, das als Terpen-Penetrationsenhancer einen Terpen-Kohlenwasserstoff enthält.
3. Mittel gemäß Anspruch 2, das als Terpen-Penetrationsenhancer Limonen enthält.
4. Mittel gemäß Anspruch 1, worin die als Penetrationsenhancer wirkende aliphatische Fettsäure Linolsäure oder Ölsäure ist.
5. Mittel gemäß Anspruch 1 oder 5, worin die als Penetrationsenhancer wirkende aliphatische Fettsäure Ölsäure ist.
6. Mittel gemäß Anspruch 1, enthaltend einen Terpen-Penetrationsenhancer und eine als Penetrationsenhancer wirkende aliphatische Fettsäure.
7. Mittel gemäß Anspruch 6, worin der Terpen-Penetrationsenhancer Limonen und die als Penetrationsenhancer wirkende aliphatische Fettsäure Ölsäure oder Linolsäure ist.
8. Mittel gemäß Anspruch 7, worin die als Penetrationsenhancer wirkende aliphatische Fettsäure Ölsäure ist.
9. Mittel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend als Wirkstoff ein cyclisches Depsipeptid.
10. Mittel gemäß Anspruch einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend als Wirkstoff Emodepside.
11. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, enthaltend ein cyclisches Depsipeptid und Praziquantel.
12. Mittel gemäß Anspruch 10 oder 11, enthaltend Emodepside und Praziquantel.

13. Verfahren zur Herstellung der Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wirkstoffe mit den Lösungsmitteln und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen vermischt.
 14. Verwendung von Mitteln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Bekämpfung von Endoparasiten.
- 5